

# Uso y Rotación de Opioides para el Dolor Crónico no Oncológico

Durval Campos Kraychete, TSA<sup>1</sup>, Rioko Kimiko Sakata, TSA<sup>2</sup>

**Resumen:** Kraychete DC, Sakata RK – Uso y Rotación de Opioides para el Dolor Crónico no Oncológico.

**Justificativa y objetivos:** Para el tratamiento del dolor crónico existe la posibilidad de prolongar el uso de los opioides. Los opioides son eficaces para prácticamente todos los síndromes dolorosos crónicos no oncológicos, pero pueden causar dependencia. El objetivo de este trabajo, es hacer una revisión sobre el uso y la rotación de opioides para el dolor crónico no oncológico.

**Contenido:** El uso de opioides potentes es controversial y no se recomiendan como medicamentos de primera línea porque pueden crear dependencia. Fue descrito tolerancia, vicio, factores de riesgo para vicio, rotación o cambio, reglas generales para la administración, tablas de conversión e indicaciones para la prescripción de opioides.

**Conclusiones:** Los opioides son fármacos con una eficacia comprobada para el dolor crónico no oncológico, pero su prescripción debe hacerse respetando algunos criterios para reducir la incidencia de efectos adversos y el vicio.

**Descriptor:** ANALGESICOS, Opioides, efectos adversos; DOLOR, Crónica.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

## INTRODUCCIÓN

Los opioides son eficaces para prácticamente todos los síndromes dolorosos crónicos no oncológicos. Muchos pacientes necesitan opioides potentes para el alivio del dolor<sup>1</sup>.

El uso de opioides potentes puede justificarse para el dolor crónico no oncológico, cuando otras técnicas han sido ineficaces, monitorizando a los pacientes cuidadosamente. El uso de opioides potentes es algo controversial y no son recomendados como medicamentos de primera línea pues pueden crear dependencia. La dependencia psíquica (vicio) no es común cuando el opioide es administrado de forma juiciosa. Múltiples investigadores han demostrado que la prevalencia de abuso ocurre en un 18-41% de pacientes que reciben opioide para tratamiento de dolor crónico<sup>2</sup>.

Para el tratamiento del dolor crónico existe la posibilidad del uso prolongado de opioides y el conocimiento de conceptos relacionados con la tolerancia (reducción del efecto del fármaco, independientemente del aumento de la dosis) dependencia química, rotación de opioides, además de la mo-

nitorización de los efectos adversos que son comunes al uso de esos agentes.

Con la administración cuidadosa del profesional y el uso responsable del paciente, la relación entre el beneficio y los efectos colaterales es buena para muchos pacientes. El uso de opioide para el dolor no oncológico debe secundar los mismos principios usados para el dolor en el cáncer: preferencia por la vía oral, intervalos fijos, seguir la escala analgésica, uso de forma individualizada<sup>3</sup>, titular la dosis<sup>3</sup> y prevenir y tratar los efectos colaterales<sup>4</sup>.

Los opioides se usan para el alivio del dolor de diferentes síndromes: lumbalgia<sup>5-7</sup>, osteoartritis<sup>7,8</sup>, neuropatía<sup>7</sup>, artritis reumatoide<sup>6</sup>.

## Tolerancia

El desarrollo de la tolerancia está relacionado con diversas razones moleculares y celulares (reducción o aumento excesivo del número de receptores para opioides, mecanismos de conexión con la proteína-G, internalización del complejo opioide-receptor), lo que puede ocurrir para cualquier opioide y en diferentes tiempos, inclusive en el mismo paciente.

Por tanto, la tolerancia puede desarrollarse desde el primer día del inicio del tratamiento, durante el uso prolongado y después del cambio de opioide. En ese último relato sin embargo, fue de forma incompleta. Eso podría estar relacionado con la acción específica en un subtipo de receptor como por ejemplo, el NMDA para la metadona, el  $\mu_2$  para el fentanilo y el  $\mu_1$  para la morfina y la hidromorfona. También existe la posibilidad de un receptor específico para la morfina-6-glucuronide (M6-G), metabolito activo de la morfina. Igualmente, puede haber alguna diferencia de eficacia. Para la morfina,

Recibido del Departamento de Anestesiología, Universidade Federal da Bahia y del Departamento de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, de la Universidad Federal de São Paulo.

1. Profesor Adjunto de Anestesiología, Universidad Federal de Bahia; Coordinador del Ambulatorio de Dolor del Hospital das Clínicas y del Hospital Aristides Maltez

2. Doctora; Coordinadora del Sector de Dolor, Universidad Federal de São Paulo

Artículo sometido el 29 de noviembre de 2010.

Aprobado para su publicación el 5 de setiembre de 2011.

Correspondencia para:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

Rua Três de Maio 61, apto 51,

Vila Clementino - 04044020 - São Paulo, SP, Brasil

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

que posee una baja eficacia, es necesario que ese fármaco ocupe un número mayor de receptor para obtener una respuesta analgésica que el fentanilo, que posee alta eficacia. Así, un fármaco que ocupe un mayor número de receptores, como también la infusión por vía venosa de opioide induciría con más facilidad a la tolerancia. Es importante reconocer que existen diferencias genéticas para la respuesta al dolor y para la variabilidad de receptores opioides, principalmente entre los hombres y las mujeres <sup>9</sup>.

## Vicio

Varios estudios demuestran que es importante la evaluación cuidadosa de pacientes que están en tratamiento crónico de opioides.

Los pacientes con vicio tienen algunos signos indicativos que deben ser observados:

- Usa de forma compulsiva el opioide para solución de sus conflictos y no para el alivio del dolor.
- Aumenta la dosis por libre elección
- No acepta la prescripción o pide más medicación
- Solicita la receta a varios médicos
- No acepta cambio en el tratamiento
- Presenta una alteración de comportamiento
- Pierde el control con relación a la prescripción, usando siempre más opioide
- Usa el opioide a pesar de los efectos colaterales provocados por la dosis excesiva, siendo incapaz de fijarse en las responsabilidades y en las obligaciones.

## Factores de riesgo para el vicio

Los factores de riesgo para el vicio son los siguientes:

- Genética (historial familiar de alcoholismo y uso de drogas)
- Antecedentes personales: de adicción, enfermedades psiquiátricas, y abuso sexual.

Los pacientes con riesgo de dependencia necesitan un mayor control a través de: consultas más frecuentes, una prescripción más "detallada", menor cantidad de analgésico suministrada a cada prescripción, dosificación urinaria o sanguínea, información recibida de algún familiar. Según un estudio, cerca de 7% de los profesionales solicitan la dosificación urinaria de fármacos antes de prescribir el opioide y un 15% lo solicitan en el paciente que está utilizando el opioide <sup>10</sup>.

## Elección del opioide

La formulación de liberación controlada de opioide con larga duración debe ser elegida. La morfina oral es una buena opción también para pacientes seleccionados que tienen dolor no oncológico. En un meta-análisis, los opioides fueron

usados para el dolor nociceptivo en un 80%, neuropático en 12%, fibromialgia en 7% y mixto en 1% de los pacientes. Los opioides débiles usados fueron el tramadol, el propoxifeno y la codeína; los potentes fueron la morfina y la oxicodona <sup>3</sup>. Algunos autores usan fentanilo transdérmico <sup>4,5,8</sup>.

El tratamiento debe fundamentarse en dosis equivalentes de opioides.

La morfina debe ser iniciada con una formulación de liberación inmediata y después cambiada para la de liberación lenta. La ventaja de la morfina de liberación lenta es reducir los efectos colaterales, porque las concentraciones séricas son pequeñas y no rebasan el límite para la toxicidad.

## Rotación o cambio de opioide

La rotación de opioide implica la práctica de cambiar de un opioide a otro en un intento de controlar mejor el dolor o reducir los efectos adversos (disfunción cognitiva, alucinaciones, delirio, mioclonía, náusea, vómito, constipación e hipotensión ortostática). La incidencia de esa práctica varía de 15% a 40% <sup>11,12</sup>.

Muchas veces, los médicos necesitan cambiar el opioide durante el tratamiento debido a innumerables motivos. Los motivos que conllevan a la necesidad de conversión o rotación son: alivio inadecuado del dolor con el aumento de la dosis, efectos colaterales intolerables, pérdida de la vía de administración y el coste <sup>13,14</sup>.

La rotación se usa para obtener un mejor efecto analgésico que haya sido afectado por la tolerancia. El acto de convertir un opioide permanece siendo difícil para muchos profesionales. Parte de esa dificultad se debe a la poca evidencia existente en la literatura que apoye la relación equianalgésica. No hay algoritmos o guías para la conversión. La decisión final para el opioide prescrito debe involucrar la evaluación clínica para minimizar el riesgo de prescribir una dosis inapropiada para la necesidad actual del paciente <sup>15</sup>.

No siempre el opioide deja de promover un efecto adecuado debido a la tolerancia. A veces el dolor oncológico puede no ser evaluado con el aumento de la dosis de opioide porque los pacientes tienen efectos colaterales con una dosis menor que la necesaria para una analgesia eficaz; en otros pacientes, el estímulo doloroso es muy intenso, siendo aliviado parcialmente por el opioide. La rotación del opioide puede mejorar significativamente la relación entre la analgesia y los efectos colaterales. La razón para la rotación puede influir en la dosis de opioide. La conversión no debe ser meramente calculada por métodos matemáticos, sino que debe formar parte de la evaluación del dolor, intensidad de los efectos colaterales, comorbilidades y analgésicos concomitantes.

Para un mejor resultado, la dosis debe ser individualizada, particularmente cuando la rotación involucra grandes dosis de opioides, a causa de la amplia variación de la dosis de conversión.

En la revisión sistemática la mayoría de los autores usa la morfina como opioide de primera línea y más a menudo para la segunda opción, la metadona <sup>16</sup>. Todos los autores llegaron

a la conclusión de que el cambio es una maniobra útil para mejorar el control del dolor y reducir los efectos colaterales. Sin embargo, la evidencia para apoyar la práctica de cambio de opioide se basa en estudios no controlados. Existe una necesidad de realizar un estudio donde el paciente actúe como siendo él mismo el control para concluir cuál es la verdadera eficacia de la práctica, y así determinar cuál opioide debe ser de primera línea y establecer la norma de conversión de un opioide al otro <sup>16</sup>.

La evaluación del paciente es la etapa más importante en el proceso de conversión equianalgésica <sup>13</sup>. La conversión debe tener en cuenta las características individuales del paciente tales como: edad, función renal, efectos colaterales y síndrome doloroso <sup>13</sup>. Después de efectuada la conversión, la titulación y el ajuste individualizado para cada paciente, es necesario garantizar que la transición sea suave y que genere la analgesia necesaria para el alivio adecuado del dolor.

Las razones para la rotación de opioides son poco estudiadas, sin embargo, son complejas y envuelven factores farmacocinéticos y farmacodinámicos. Puede ocurrir una reducción de la eficacia analgésica por tolerancia, diferencias genéticas para la respuesta a los fármacos y la alteración de la biodisponibilidad. Igualmente, los efectos adversos pueden ser de difícil control por interacción con otros fármacos, alteración de la conexión con las proteínas (mayor fracción libre del agente), acumulación de metabolitos activos e insuficiencia renal crónica. Otras razones para el cambio de opioide serían las relacionadas con la dosis máxima permitida (para codeína es 360 mg), disponibilidad del agente para aquella vía de administración y el coste <sup>11,12</sup>.

La rotación del opioide se hace cuando <sup>11,12</sup>:

1. La intensidad del dolor es mayor o igual a cuatro (escala numérica de 0 a 10), pese al aumento de la dosis de morfina
2. El paciente presenta mioclonía, alucinación o delirio
3. Ocurren náuseas y vómitos
4. Existe sedación excesiva
5. Ocurre toxicidad local
6. Hay necesidad de vías alternativas
7. El coste es elevado
8. Falta aceptación por parte del paciente

### Reglas generales para la administración de opioides <sup>11,12,17,18,19</sup>

Para la reducción de los riesgos con la prescripción de opioides potentes algunos principios deben ser seguidos.

- Usar en un paciente que no obtuvo resultado con otras alternativas
- El Opiode es un tratamiento complementario a otros analgésicos y técnicas
- Cerciorarse de la existencia del origen real del dolor persistente
- Individualizar el tratamiento

- Descartar la posibilidad de que el dolor está provocado por enfermedad psiquiátrica
- Un historial de abuso de drogas y ambiente familiar caótico son contraindicaciones relativas
- El paciente debe colaborar con el médico en el objetivo de alcanzar el alivio del dolor y la restauración funcional
- Prescripción en un Servicio, preferentemente por un único profesional
- Dosis fija y conteo de comprimidos
- Iniciar con dosis baja
- Pueden ser usados el Término de Consentimiento Informado y Contrato
- Si no ocurre por lo menos el alivio parcial, cuestionar el tratamiento.
- Evaluación constante en cuanto a: alivio del dolor, efectos colaterales, estado funcional y comportamiento.
- Continuar si la dosis se mantiene estable, con analgesia y sin abuso
- Suspender si no se obtiene la analgesia y si no hay mejoría funcional, u ocurre abuso, efectos colaterales y la dosis aumenta.

### Tablas de conversión de opioides

Es bueno recordar que los errores más frecuentes en el cambio de opioide están relacionados con las dosis incorrectas de conversión para una nueva vía de administración, dificultad para la titulación de la dosis y el uso inadecuado de otros fármacos y técnicas.

La dosis equianalgésica se define como la frecuencia de dosis de dos agentes para producir el mismo efecto. Existen diversas tablas, pero son empíricas o se basan en un estudio con pacientes de cáncer que utilizaron bajas dosis de opioides. Existen tablas de conversión para que los profesionales tengan una idea de las dosis al cambiar de un opioide al otro. Después de la conversión, la dosis debe ser modificada conforme a la necesidad por el efecto clínico, porque las tablas son solamente guías para facilitar la conducta.

### Indicaciones <sup>17,18,19,20,21,22,23</sup>:

1. Utilizar la tabla de equianalgesia.
2. Determinar el punto en que el efecto sea relevante.
3. Si está cambiando para otro opioide que no sea metadona o fentanilo, reducir la dosis entre un 25% a un 50%.
4. Si está cambiando para metadona, reducir la dosis entre un 75% y un 90%.
5. Si el cambio es para fentanilo transdérmico, no alterar la dosis.

**Tabla I** – Ejemplo de Conversión de Opioides

Opioides	Parenteral	Oral
Morfina para oxycodona	1:0,7	2:1
Oxycodona para morfina	0,7:1	1:1,5
Morfina para hidromorfona	5: 1	5:1
Hidromorfona para morfina	1:3,5	1:3,5
Morfina para metadona	1:1*	< 100 mg: 3:1 101-300 mg: 5:1 301-600 mg: 10:1 601-800 mg: 12:1 801-1.000 mg: 15:1 > 1.000 mg: 20:1
Hidromorfona para metadona	1:1*	1:1 para dosis bajas, y después utilizar el mismo criterio de la morfina
Hidromorfona para fentanilo	20:1	Convertir para IV y después para transdérmico
Morfina para fentanilo	100:1	Oral para transdérmico 100:1

\* inicial, reduciendo conforme a la respuesta.

**Tabla II** – Ejemplo de Conversión de Fentanilo Venoso para Transdérmico (TD)

IV	TD
8 - 25 mcg.h <sup>-1</sup>	25 mcg.h <sup>-1</sup>
26 - 42 mcg.h <sup>-1</sup>	50 mcg.h <sup>-1</sup>
43 - 58 mcg.h <sup>-1</sup>	75 mcg.h <sup>-1</sup>
59 - 75 mcg.h <sup>-1</sup>	100 mcg.h <sup>-1</sup>
<b>Cualquier aumento por encima de 17 mcg.h<sup>-1</sup></b>	Añadir 25 mcg.h <sup>-1</sup>

TD: Fentanilo Transdérmico.

6. Ajustar la dosis para más o menos, a tono con la clínica, principalmente en ancianos con fracaso de órganos o en caso de dolor intenso.
7. Monitorizar los efectos adversos.
8. No se recomienda la asociación de fármacos que actúen en el mismo tipo de receptor.
9. El cambio de morfina para fentanilo es mejor que para la oxycodona o la metadona, según algunos autores. Los efectos adversos, como el delirio, la sedación, la boca seca, náusea, vómito y mioclonía, son menos intensos.
10. La morfina es el opioide estándar. Dosis equivalentes por vía oral
  - 60 mg de codeína= 10 mg de morfina
  - 30 mg de morfina= 20 mg de oxycodona
  - 60 mg de morfina= 25 mcg de fentanilo transdérmico
  - 30 mg morfina= 4 mg de hidromorfona
  - 6 mg de morfina= 0,2 mg de buprenorfina
11. Morfina VO para IV: reducir la dosis en tres veces.
12. Morfina VO para subcutánea: reducir la dosis en dos veces.

13. Hidromorfona IV para subcutánea: aumentar un 20%.
14. 10 mg de morfina= 800 mcg fentanilo oral transmucoso.
15. Existe una gran variedad interindividual en la farmacocinética de la metadona, como también un potencial para provocar la toxicidad tardía. Hay un relato de cardiotoxicidad con muerte súbita. Así, la relación equianalgésica varía de 16:1 a 2,5:1 dependiendo del tiempo de exposición previa al opioide, de la dosis total del opioide, de la razón de la rotación (dolor o efectos adversos) además de la interacción con otros fármacos. Se usa la relación de conversión de 5:1 para dosis de morfina menores que 300 mg, y si la razón de la rotación es el dolor, esa relación puede disminuir para 3:1. Entonces debemos usar la tasa de conversión de 10:1, para dosis de morfina mayores que 300 mg, para pacientes ansiosos, deprimidos, con delirio o que necesiten el aumento rápido de la dosis y para los que tengan creatinina igual o mayor de 1,5 mg.dL<sup>-1</sup>. En el caso de que la razón de la rotación sea el dolor, esa tasa puede ir para 5:1. La metadona debe ser titulada para arriba o para abajo a cada 48 ó 72 horas en torno de 30 a 50%, evaluando el criterio clínico, el grado de satisfacción del paciente y la necesidad de dosis de escape. A pesar de que la requisición de morfina sea inversamente proporcional a la edad, para la metadona esa relación es independiente. Algunos autores tampoco correlacionaron la equivalencia de dosis en la conversión de morfina para metadona con el sexo, características del cáncer y su tratamiento, parámetros bioquímicos o hematológicos. Por otro lado, en la transición de la metadona para otro opioide, existen pocos estudios. Algunos autores sugieren que 10 mg de metadona son equivalentes a 20, 33 ó 77,5 mg de morfina, a 4,5, 3 ó 50 mg de hidromorfona, a 200, 400 ó 2.000 mcg de fentanilo. Esa enorme variación en la literatura, además de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la metadona, sugiere que debemos retirar gradualmente la metadona hasta la completa introducción del nuevo agente.
16. Diferenciar tolerancia (aumento de la dosis para obtener el mismo efecto) de dependencia física (síndrome de abstinencia) y vicio (necesidad compulsiva de la droga por la sensación de bienestar).
17. Tratar los efectos colaterales como obstipación y vómitos. Los trastornos de comportamiento y la somnolencia limitan el uso del fármaco. Observar esos efectos durante una semana antes de optar por otra técnica.
18. No utilizar meperidina, porque conlleva a la formación de metabolitos tóxicos (normeperidina) que se acumulan en el organismo y provocan irritabilidad en el sistema nervioso central.
19. Fijarse en la toxicidad inducida por opioide, cuadro clínico caracterizado por alteraciones de sensibilidad (anodinia e hiperalgesia), dosis cada vez más altas de opioide, mioclonía, convulsión y parada cardíaca.

## REFERENCIAS

1. Quigley C - Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD004847.
2. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al. - Opioid Guidelines in the Management of Chronic Non-Cancer Pain. *Pain Phys* 2006; 9:1-40.
3. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. - Opioids for chronic pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174(11):1589.
4. Vallerand AH - The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am* 2003; 38(3):435-445.
5. Allan L, Richarz U, Simpson K, et al. - Transdermal fentanyl versus release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30(22):2484-2490.
6. Solomon DH, Avom J, Wang PS, et al. - Prescription opioid use among older adults with arthritis or low back pain. *Arthritis Rheum* 2006; 55(1):35-41.
7. Colzì F, Mattia C - Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Min Anesthesiol* 2005; 71(7-8):451-460.
8. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, et al. - Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):1829-1837.
9. Smith MT - Opioid-induced hyperalgesia, opioid rotation and opioid combinations. *Acute Pain* 2008; 10:199-200.
10. Tellioğlu T - The use of urine drug testing to monitor patients receiving chronic opioid therapy for persistent pain conditions. *Med Health R I*. 2008 Sep;91(9):279-280, 282.
11. Souter KJ, Fitzgibbon D - Equianalgesic dose guidelines for long-term opioid use: Theoretical and practical considerations. *Semin Anesth Perioper Med Pain*, 2004; 23(4):271-280.
12. Anderson R, Saiers JH, Abram S, et al - Accuracy in equianalgesic dosing: Conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(5):397-406.
13. Brant JM - Opioid equianalgesic conversion: the right dose. *Clin J Oncol Nurs* 2001; 5(4):163-165.
14. Cairns R - The use of oxycodone in cancer-related pain: a literature review. *Int J Palliat Nurs* 2001; 7(11):522-527.
15. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, et al. - Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain* 2003; 19(5):286-297.
16. Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, et al. - Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in postoperative setting. *Pain Med* 2003; 4(1):31-38.
17. Boubekour N, Delorme J, Roussel P - Échelle d'équivalences des antalgiques (EDEA): mise au point d'un outil pour la conversion équianalgésique. *Douleurs* 2006; 7(4):201-206.
18. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, et al. - Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: Analysis of Dose Ratio Predicting Factors. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37(6):061-068.
19. Coluzzi F, Pappagallo M - Opioid therapy for chronic non-cancer pain: Practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Min Anesthesiol* 2005; 71:425-433.
20. Grilo RM, Bertin P, Scotto di Fazano C, et al. - Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint Bone Spine* 2002; 69:491-494.
21. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. - Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002; 96:325-328.
22. Morita T, Takigawa C, Onishi H et al. - Opioid Rotation from Morphine to fentanyl in Delirious Cancer Patients: An Open-Label Trial. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(1):96-103.
23. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. - Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. *J Pain* 2003; 4:231-256.